



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Patentschrift
⑯ DE 197 34 992 C 1

⑮ Int. Cl. 6:
A 61 M 1/14
G 01 N 33/49
G 01 N 27/06
G 01 N 21/85
G 05 D 11/08
// B01D 61/30

⑯ Aktenzeichen: 197 34 992.7-35
⑯ Anmeldetag: 13. 8. 97
⑯ Offenlegungstag: -
⑯ Veröffentlichungstag der Patenterteilung: 1. 10. 98

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Patentinhaber:

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 61350
Bad Homburg, DE

⑯ Vertreter:

Luderschmidt, Schüler & Partner GbR, 65189
Wiesbaden

⑯ Erfinder:

Goldau, Rainer, 97222 Rimpar, DE

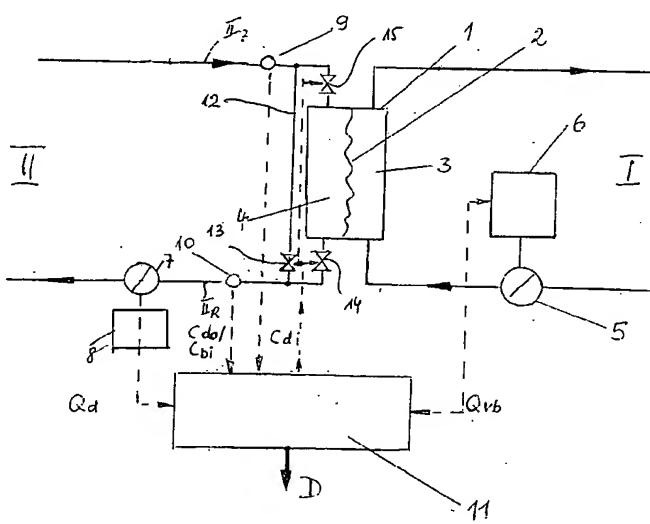
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

DE	39 38 662 C2
US	51 10 477
EP	05 78 585 B1
EP	05 47 025 A1
EP	03 30 892 A2
EP	02 91 421 A1
EP	00 97 366 A2
WO	94 08 641

DE-B: H.E. Franz (Herausgeber): "Blutreinigungsverfahren", G. Thieme Verlag, Stuttgart 1990, Kapitel 35, S. 479-493;
US-Z: N. Man u.a.: "Climal Valiolation of a Predictive Modeling Equation for Sodium m: Artificial Organs, Vol. 9, Nr. 2, S. 150-154 (1985);

⑯ Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

⑯ Um das Behandlungsverfahren nach der Hämodialyse optimieren zu können, ist die in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse notwendig. Ein solcher Wert ist insbesondere der Wert für die Austauschleistung des Dialysators, dargestellt durch die Dialysance D. Bei der Bestimmung dieser Dialysance kommt der Kenntnis der Bluteingangskonzentration eines Stoffes, der am Stoffaustausch des Dialysators teilnimmt, eine besondere Bedeutung bei. Diese Bluteingangskonzentration cbi kann gemäß der Erfindung sehr einfach und schnell dialysatseitig durch eine kurze Unterbrechung des Zuflusses von Dialysierflüssigkeit in den Dialysator und des Abflusses von Dialysierflüssigkeit aus dem Dialysator bei nicht angehaltenem Blutkreislauf (1) bestimmt werden, wobei der im Dialysator (1) verbleibenden Restmenge an Dialysierflüssigkeit gestattet wird, in ein diffusives Gleichgewicht mit dem Blut zu kommen, wodurch diese Restmenge die Leitfähigkeit des Blutes und damit dessen Eingangskonzentration annimmt. Eine Ultrafiltration findet während der Messung nicht statt. Nach der Einstellung des Gleichgewichtszustandes wird wieder in den Normalbetrieb geschaltet und die Konzentration nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung am dialysatseitigen Meßfühler (10) in der Ableitung gemessen. Durch anschließende übliche Messungen des Flusses Qd der Dialysierflüssigkeit und der Konzentrationen cdi, cdostromauf und stromab des Dialysators (1) lässt sich dann die Dialysance D bestimmen.



DE 197 34 992 C 1

DE 197 34 992 C 1

Beschreibung

Die Erfahrung bezieht sich auf ein Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse und auf eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

5 Die Hämodialyse wird seit einer Vielzahl von Jahren erfolgreich zur Behandlung von nierenkranken Patienten verwendet und hat sich weltweit bewährt.

Die Nieren eines Menschen haben mehrere Funktionen, zum Beispiel die Ausscheidung von Wasser, die Entfernung von Stoffwechselabfallprodukten (Harnstoff, Kreatinin) und die Beteiligung an der Einstellung der Konzentration verschiedener Stoffe wie der Elektrolyte des Blutes (Natrium, Bicarbonat, usw.) auf bestimmte Werte.

10 Die Hämodialyse ist ein Behandlungsverfahren zur Kompensation von Fehlfunktionen der Nieren bezüglich der Entfernung von Stoffwechselabfallprodukten und der Einstellung von Elektrolytkonzentrationen im Blut.

Dieses Behandlungsverfahren wird mit einem Dialysator durchgeführt, welcher praktisch ein Austauscher mit zwei über eine semipermeable Membran voneinander getrennten Kammern ist, einer Blutkammer zum Anschluß an einen extrakorporalen Blutkreislauf und einer Kammer für die Dialysierflüssigkeit, welche mit einem Behälter für Dialysierflüssigkeit in einem Dialysatkreis verbunden ist. Eine klassische Dialysierflüssigkeit enthält dabei die hauptsächlichen Blutelektrolyte in der Konzentration nahe den Konzentrationen des Blutes eines Gesunden.

Während einer Behandlung wird das Blut des Patienten und die Dialysierflüssigkeit an beiden Seiten der Membran i. a. im Gegenstrom mit einer vorgegebenen Flußrate vorbeigeführt. Die Ausscheidungsprodukte des Stoffwechsels diffundieren durch die Membran von der Blutkammer zur Kammer für Dialysierflüssigkeit, während die gleichzeitig im Blut und in der Dialysierflüssigkeit vorhandenen Elektrolyte von der Kammer höherer Konzentration zur Kammer niedriger Konzentration diffundieren. Durch Anlegen eines Transmembranrückusses kann der Stoffwechsel zusätzlich beeinflußt werden (Ultrafiltration).

Um das Behandlungsverfahren optimieren zu können, ist die in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse, also während der Durchführung der Behandlung, notwendig. Ein solcher Parameter ist insbesondere der Wert für die

25 Austauschleistung des Dialysators, d. h. die Dialysierfähigkeit der künstlichen Niere für die betrachtete Substanz, dargestellt durch die sogenannte "Clearance" bzw. "Dialysance D". Es sind dabei folgende Definitionen üblich:

Die Clearance für eine bestimmte Substanz K bezeichnet nach DIN 58 352, Teil 1, dasjenige virtuelle (errechnete) Blutvolumen, das pro Minute durch den Dialysator vollkommen von dieser Substanz befreit wird.

Die Dialysance ist ein weiterer Begriff zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit eines Dialysators, bei dem auch die Konzentration der eliminierten Substanz in der Dialysierflüssigkeit berücksichtigt wird.

Neben diesen Leistungsdaten des Dialysators sind auch andere Parameter der Hämodialyse von Bedeutung, wie die Werte des wässrigen Anteils des Blutes, des Serumsanteiles des Blutflusses, des Blutvolumens und insbesondere der Wert der Konzentration der betrachteten Substanz im Blut eines Patienten, der sog. Bluteingangskonzentration.

Die mißtechnisch-mathematische Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren und in Verbindung damit die Bestimmung der vorgenannten Parameter der Hämodialyse ist relativ komplex.

Es wird insoweit beispielhaft auf das Werk von H. E. Franz "Blutreinigungsverfahren", erschienen im Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1990, insbesondere Seite 479-492, Bezug genommen.

Danach ergibt sich insbesondere für die Bestimmung der Dialysance bzw. der Clearance für einen gegebenen Elektrolyten, beispielsweise Natrium, bei der Ultrafiltration = 0, folgendes.

40 Die Dialysance D ist gleich dem Verhältnis zwischen dem blutseitigen Massentransport für diesen Elektrolyten $Q_b \times (cbi - cbo)$ und der Konzentrationsdifferenz dieses Elektrolyten zwischen dem Blut und der Dialysierflüssigkeit am jeweiligen Eingang des Dialysators ($cbi - cdi$).

$$45 D = Q_b \frac{(cbi - cbo)}{cbi - cdi} \quad (1)$$

Aus Gründen der Massenbilanz (die aus dem Blut entfernte Substanzmenge ist gleich der in derselben Zeit im Dialysat abtransportierten Substanzmenge) gilt

$$50 Q_b \cdot (cbi - cbo) = -Q_d \cdot (cdi - cdo) \quad (2)$$

Aus (1) und (2) folgt für die Dialysance dialysatseitig:

$$55 D = -Q_d \frac{(cdi - cdo)}{cbi - cdi} \quad (3)$$

Dabei bedeuten in (1) bis (3):

60 Q_b = effektiver Blutfluß

Q_d = Dialysierflüssigkeitsfluß

cb = Konzentration der Substanz im Lösungsvolumen des Blutes

cd = Konzentration der Substanz in der Dialysierflüssigkeit

65 i = Eingang des Dialysators

o = Ausgang des Dialysators

Der effektive Blutfluß ist der Fluß des Blutanteils, in dem die am Dialysatorstoffwechsel teilnehmenden Substanzen

gelöst sind, d. h. er bezieht sich auf das komplette (wässrige) Lösungsvolumen für diese Substanz. Je nach Substanz kann das der Plasmawasserfluß oder der Blutwasserfluß, d. h. der gesamte Wasseranteil am Vollblut sein.

Für den Fall eines besonderen Stoffwechselausscheidungsprodukts (zum Beispiel Harnstoff) ist $cdi = 0$ (diese Substanz ist bestimmungsgemäß nicht in der frischen Dialysierflüssigkeit vorhanden). Man spricht dann nicht mehr von der Dialysance, sondern von der Clearance K für dieses Stoffwechselprodukt.

$$K = Qb \frac{(cbi - cbo)}{cbi} = Qd \frac{cdi}{cbi}$$

Alle bekannten Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse setzen bei diesen Überlegungen ein. Den meisten von ihnen ist das Bestreben gemeinsam, ohne einen direkten Meßeingriff auf der Blutseite auszukommen, weil dies eine nicht unerhebliche Gefahrenquelle darstellen könnte. Es besteht daher das Bestreben, die zu bestimmenden Größen von Meßwerten allein aus dialysatseitigen Messungen abzuleiten, auch was die blutseitigen Größen anbelangt. Eine gängige Basismethode ist dabei, daß man stromauf und stromab des Dialysators die Substanzkonzentration in der Dialysierflüssigkeit mißt und daraus den dialysatseitigen Massentransport $Qd \times (cdi - cdo)$ bestimmt. Es müssen dabei nicht zwingend beide Werte cdi und cdo gemessen werden. Der Eingangswert cdi kann auch definiert in der frischen Dialysierflüssigkeit eingestellt werden.

Wenn insbesondere die betrachtete Substanz ein Elektrolyt ist, können die Werte cdi und cdo durch Leitfähigkeitsmessungen ermittelt werden. Im Fall von NaCl ist sogar eine unspezifische Messung ausreichend, da NaCl den dominierenden Anteil an der Leitfähigkeit der beteiligten Flüssigkeiten hervorruft. Diese Basismethode ist durch die EP 0 097 366 A2 bekannt geworden.

Kennt man den dialysatseitigen Massentransport, dann verbleiben in der Gleichung (3) noch zwei Unbekannte, die Dialysance D und die Bluteingangskonzentration cbi . Kennt man cbi , läßt sich unmittelbar der Wert von D aus (3) ableiten.

Durch die EP 0 291 421 B1 ist ein Verfahren zur Bestimmung der Bluteingangskonzentration cbi bekannt geworden, bei dem rampenförmig die Dialysateingangskonzentration verändert wird, um den Punkt zu bestimmen, wo kein Elektrolyttransfer über die Membran mehr stattfindet. Das bekannte Verfahren arbeitet daher nach dem Prinzip, die Eingangsleitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit soweit zu verändern, daß sie sich nicht mehr von der Ausgangsleitfähigkeit unterscheidet. Dann muß sie die Bluteingangsleitfähigkeit angenommen haben ($cbi = cdi$). Auf der Basis der Gleichungen (1) bis (3) lassen sich dann andere Parameter der Hämodialyse ableiten wie der Wert von D oder Qb . Nachteilig bei diesem Verfahren ist die verhältnismäßig lange Meßzeit, bedingt durch die Zeitspanne bis zum Erreichen des stabilen Gleichgewichtszustandes beim Einstellen der Dialysierflüssigkeit auf den neuen Eingangskonzentrationswert, der sich zudem nicht sofort an jedem Punkt des Dialysators auswirkt. Es dauert systembedingt eine gewisse Zeit, bis ein Leitfähigkeitsprung am Dialysateingang zu stabilen Verhältnissen am Dialysatausgang führt. Die zum Erreichen des stabilen Gleichgewichtszustandes erforderliche Zeitspanne ist dabei im wesentlichen bestimmt von der Größe der Leitfähigkeitsveränderung pro Zeit. Innerhalb dieser langen Zeitspanne können sich jedoch Parameter der Dialyse ändern und somit den zu bestimmenden Wert verfälschen. Insbesondere ist zu beachten, daß das vorgenannte bekannte Verfahren (wie alle anderen auch) direkt die Bluteingangskonzentration cbi durch den herbeigeführten Elektrolyttransfer verändert kann. Im bekannten Fall ist dieser systematische Fehler durch die Art der Veränderung der Konzentration auf der Dialysatseite besonders groß. Das bekannte Verfahren führt damit nicht zu genauen Meßwerten für die in-vivo zu bestimmenden Parameter der Hämodialyse. Hinzu kommt, daß eine relativ aufwendige zusätzliche Vorrichtung zum Variieren der Dialysateingangskonzentration benötigt wird.

Ein weiteres Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse ist durch die DE 39 38 662 C2 (= EP 0 428 927 A1) bekannt geworden, das ohne die direkte Bestimmung der Bluteingangskonzentration arbeitet. Bei diesem Verfahren wird der Dialysat-Elektrolyttransfer jeweils bei zwei unterschiedlichen Dialysat-Eingangskonzentrationen gemessen. Auf der Basis der Gleichung (3) für die beiden Messungen und der Annahme der Konstanz von cbi kann dann die Dialysance D bestimmt werden, indem die Differenz zwischen den Differenzen der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite und der Ausgangsseite des Dialysators zum Zeitpunkt der ersten und der zweiten Messung bestimmt wird, diese durch die Differenz der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite zum Zeitpunkt der ersten Messung und der zweiten Messung geteilt wird und der Quotient hieraus mit dem Dialysierflüssigkeitsfluß multipliziert wird.

Bei diesem Verfahren muß ebenfalls angenommen werden, daß die Bluteingangskonzentration cbi bei beiden Messungen unverändert bleibt, da sonst das entsprechende Gleichungssystem nicht nach der Bluteingangskonzentration cbi unter Bestimmung der Dialysance aufgelöst werden könnte. Eine Erhöhung der Dialysat-Eingangskonzentration cdi erhöht jedoch auch die Bluteingangskonzentration. Weiterhin wird bei dem bekannten Verfahren die Annahme konstanter Dialysance bei veränderten Eingangs- und Ausgangsleitfähigkeiten gemacht. Über die Grenzen der Gültigkeit dieser Annahme sind jedoch keine verifizierbaren Angaben bekannt. Wie alle Verfahren mit Änderung der Dialysat-Eingangskonzentration benötigt auch dieses Verfahren eine zusätzliche Vorrichtung zum Variieren der Dialysat-Eingangskonzentration.

Durch die EP 0 330 892 A2 sowie durch die daraus ausgeschiedene EP 0 547 025 A1 ist ein weiteres einschlägiges Verfahren bekannt geworden, das hauptsächlich die Bestimmung der Bluteingangskonzentration cbi zum Ziel hat. In diesem Zusammenhang ist auch eine Methode zur Ermittlung der relativen Dialysance D/Qd angegeben, bei der die Differenz der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Ein- und Ausgangsseite des Dialysators, d. h. die Elektrolyttransferrate, bestimmt wird. Um D/Qd fortlaufend zu bestimmen, wird die Leitfähigkeit, d. h. die Ionenkonzentration, in der Dialysierflüssigkeit stufenweise geändert, wobei für jeden Leitfähigkeitswert jeweils die relative Dialysance durch die zugehörige Messung des Elektrolyttransfers bestimmt wird.

Dieses bekannte Verfahren arbeitet daher ebenso mit unterschiedlichen Konzentrationseinstellungen im Dialysatkreis

mit den vorstehend erläuterten Nachteilen (lange Meßzeiten, aufwendige Vorrichtung usw.), zumal im bekannten Fall "die Gleichung nur aufgeht", wenn bei einer Konzentrationsänderung neben dem Abwarten hinsichtlich der Einstellung des stabilen Zustandes auf der Dialysatseite auch die Gleichgewichtssituation $cbi = cdi$ zur vorherigen Bestimmung von cbi abgewartet wird.

5 Durch die US A-5,110,477 ist ein Verfahren zur Bestimmung der Clearance eines Dialysators bekannt geworden, bei dem sowohl auf der Dialysat- als auch auf der Blutseite Kalibrierlösungen durch den Dialysator geleitet werden und die Dialysierfähigkeit dadurch bestimmt wird, daß der Durchfluß auf der einen Dialysatorseite angehalten und nach Abwarten eines Gleichgewichtszustandes die Veränderung der Konzentration aufgrund einer Diffusion der Substanz aus der Lösung auf der anderen Seite erfaßt wird. Aufgrund von Vergleichen mit Sollwerten kann dann auf die Dialysance bzw. 10 die Clearance geschlossen werden. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß es aufwendig ist und nicht "in-vivo", sondern nur "in vitro", d. h. außerhalb der laufenden Dialysebehandlung, durchgeführt werden kann.

Aus dem Artikel Clinical Validation of a Predictive Modeling Equation for Sodium, Autoren: Nguyen-Khoa Man et al.; Herausgeber: Artificial Organs, 9(2): 150-154 (1985), Raven Press, New York ist ein Verfahren zum Bestimmen der Na-Konzentration im Blutkreislauf einer künstlichen Niere bekannt, wobei die Messung im Dialysierflüssigkeitskreislauf erfolgt. Bei dem bekannten Verfahren wird die zum Dialysator führende und vom Dialysator abgehende Leitung des Dialysierflüssigkeitskreislaufs stromauf der in die zum Dialysator führende Leitung geschaltete Dialysierflüssigkeitspumpe kurzgeschlossen, damit nur eine kleine Menge an Dialysierflüssigkeit von der Dialysierflüssigkeitspumpe durch den Dialysator gepumpt wird. Dadurch wird erreicht, daß sich ein Gleichgewichtszustand einstellt und die Konzentrationswerte im Blutkreislauf denjenigen im Dialysierflüssigkeitskreislauf entsprechen.

20 Aus der EP 0 578 585 B1 ist ebenfalls ein Verfahren bekannt, bei dem die Messung auf der Dialysierflüssigkeitsseite nach der Einstellung eines Gleichgewichtszustandes erfolgt. Auch bei diesem Verfahren rezirkuliert eine kleine Menge an Dialysierflüssigkeit durch den Dialysator, bis sich der Gleichgewichtszustand eingestellt hat.

Darüber hinaus sind Hämodialysevorrichtungen bekannt, bei denen stromauf und stromab der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators Absperrorgane und eine den Strömungsweg durch die Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators überbrückende Bypassleitung vorgeschen sind, um eine Leckprüfung des Dialysators vornehmen zu können.

25 Die WO 94/08641 beschreibt ein Überwachungssystem für eine Hämodialysevorrichtung mit einem Harnstoffsensor, der im Dialysierflüssigkeitsweg angeordnet ist. Die Druckschrift schlägt vor, den Eingang und Ausgang der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators über einen Bypass für eine vorbestimmte Zeitdauer von etwa 5 min. kurzzuschließen, so daß der Dialysierflüssigkeitsfluß durch die Dialysierflüssigkeitskammer unterbrochen ist. Obwohl der Dialysierflüssigkeitsfluß unterbrochen ist, soll die Ultrafiltration hingegen aufrechterhalten werden. Nach Ablauf der vorbestimmten Zeitdauer wird dann am Ausgang der Dialysierflüssigkeitskammer eine Probe genommen, die zur Bestimmung der Clearance des Dialysators herangezogen werden kann.

30 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse anzugeben, das eine sehr einfache und schnelle dialysatseitige Messung der Blutkonzentration der im Stoffaustausch des Dialysators teilnehmenden Substanz unmittelbar als der zu bestimmende Parameter oder als Zwischenwert für den zu bestimmenden Parameter erlaubt, ohne daß der Patient während der Messung einer möglichen Belastung durch einen Flüssigkeitsentzug ausgesetzt ist, und eine dafür geeignete Vorrichtung anzugeben.

35 Diese Aufgabe wird mit dem Verfahren gemäß dem Patentanspruch 1 bzw. mit der Vorrichtung gemäß dem Patentanspruch 5 gelöst.

40 Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß sich ein Gleichgewichtszustand zumindest in einem Teilvolumen der zweiten Kammer allein aufgrund von Diffusionseffekten auch dann relativ schnell einstellt, wenn die Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators während der Messung ein vollständig abgeschlossenes Volumen bildet, d. h. kein Ultrafiltrat aus der Dialysierflüssigkeitskammer abgezogen wird. Da dem Patienten während der Messung Flüssigkeit nicht entzogen wird, stellt das beanspruchte Verfahren keine Belastung für einen Patienten dar, bei dem eine Ultrafiltration nicht durchgeführt werden soll.

45 Es ist ausreichend, wenn sich ein Gleichgewicht in einem Teilvolumen der Dialysierflüssigkeitskammer eingestellt hat, z. B. nahe am Ausgang des Dialysators, wo sich das Gleichgewicht zuerst einstellt.

Ein weiterer Vorteil des beanspruchten Verfahrens liegt darin, daß die zur Unterbrechung des Zuflusses bzw. Abflusses der Dialysierflüssigkeit erforderlichen Absperrorgane und die für die Überbrückung des Strömungsweges durch die Dialysierflüssigkeitskammer erforderliche Bypassleitung in bekannten Dialysegeräten bereits vorhanden sind, so daß bei diesen Geräten keine umfangreichen Umbauarbeiten notwendig sind.

50 Nach dem beanspruchten Verfahren kann die Blutkonzentration einer Substanz, die am Stoffaustausch im Dialysator teilnimmt, einfach und schnell durch eine kurze Unterbrechnung der Dialyse bestimmt werden.

Nach Ablauf des Gleichgewichtszeitraumes wird wieder in den Normalbetrieb geschaltet und die Konzentration der 55 Substanz in der Restmenge der im Dialysator nach dem Abtrennen verbliebenen Dialysierflüssigkeit nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung am Ort des ohnehin vorhandenen, stromab angeordneten dialysatseitigen Konzentrationsmeßfühler bestimmt.

Versuche haben gezeigt, daß sich die Gleichgewichtseinstellung sehr schnell vollzieht und im Bereich von wenigen Minuten liegt. Die Unterbrechung der Dialyse für diese sehr kurze Zeitspanne stört daher nicht die Dialysebehandlung 60 und erlaubt auf der anderen Seite eine sehr schnelle und auch einfache dialysatseitige Messung der Blutkonzentration der betrachteten Substanz.

Das Ausspülen der Restmenge der Dialysierflüssigkeit aus der zweiten Kammer kann dadurch erfolgen, daß der Strömungsweg durch die zweite Kanüle des Dialysators wieder freigegeben und die Restmenge durch die in die zweite Kammer strömende Dialysierflüssigkeit verdrängt wird. Dadurch läßt sich ein sehr einfaches Meßverfahren erzielen. Es ist aber auch möglich, vor der Freigabe des Dialysierflüssigkeitsweges die Restmenge der Dialysierflüssigkeit aus der 65 zweiten Kammer mittels der Dialysierflüssigkeitspumpe abzuziehen.

Die gemessene Bluteingangskonzentration der betrachteten Substanz kann unmittelbar der zu bestimmende Parameter der Hämodialyse sein. Sie kann jedoch auch als Zwischenwert für andere zu bestimmende Parameter der Hämodia-

lyse dienen. So ist es beispielsweise gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung möglich, die Dialysance zu bestimmen, wenn nach dem Abführen der Restmenge aus dem Dialysierflüssigkeits-Kreis und der Bestimmung der Bluteingangskonzentration (cbi) als Zwischenwert zusätzlich nach dem erneuten Einschalten der Dialyse der Dialysierflüssigkeitsfluß (Qd) nach dem erneuten Einschalten der Dialyse der Dialysierflüssigkeitsfluß (Qd) und die Konzentration der Dialysierflüssigkeit am Ein- und Ausgang des Dialysators (cdi, cdo) gemessen werden, und aus der Gleichung

$$D = Qd \frac{(cdi - cdi)}{cbi - cdi}$$

die Dialysance D als Parameter bestimmt wird.

Der vorgegebene Zeitraum für die Gleichgewichtseinstellung liegt vorzugsweise im Bereich von 1–3 Minuten. Zur Erhöhung der Genauigkeit ist es bei Zeiten von 1–2 Minuten zweckmäßig, anhand des Gradienten der Meßkurve zusätzlich eine Aussage über den zu erwartenenden Endwert zu berechnen, um so mit einer kurzen Zeit arbeiten zu können.

Die Konzentrationsmessung erfolgt vorzugsweise, wie üblich, durch eine Leitfähigkeitsmessung.

Der Anspruch 5 gibt eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 4 an. Mit dieser Vorrichtung lässt sich auch die Dialysance des Dialysators in-vivo auf sehr einfache und schnelle Weise ermitteln, wenn gemäß einer Weiterbildung der Erfindung auf die Steuer-/Auswerteschaltung zusätzlich ein Signal für den Wert der Konzentration in der Dialysierflüssigkeit stromab und stromauf des Dialysators und ein Signal für den Durchfluß der Dialysierflüssigkeit aufgeschaltet ist und die Zeittaktsteuerung in der Steuer-/Auswerteschaltung so bestimmt ist, daß nach Messung der Bluteingangskonzentration (cbi) und dem Wiedereinschalten des Dialysierflüssigkeitskreises die Signale für den Durchfluß (Qd) sowie für die Eingangs- und Ausgangskonzentrationen (cdi, cdo) in der Dialysierflüssigkeit als Meßsignale ausgewertet werden und nach der Gleichung

$$D = Qd \frac{(cdi - cdi)}{cbi - cdi}$$

die Dialysance D bestimmt wird.

Anhand eines in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispieles der Vorrichtung soll die Erfindung näher erläutert werden.

Es zeigen:

Fig. 1 ein Prinzipschaltbild der Vorrichtung

Fig. 2 ein Zeit-Takt-Diagramm für die Einstreuung des Meßbetriebes in den Dialysebetrieb.

In der Zeichnung ist in **Fig. 1** ein Prinzipschaltbild der Vorrichtung dargestellt, mit der das beanspruchte Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse durchgeführt wird.

Die Vorrichtung weist einen Dialysator 1 mit einer semipermeablen Membran 2 auf, die eine Blutkammer 3 von einer Dialysatkammer 4 trennt. Die Blutkammer 3 ist an einen extrakorporalen Kreislauf I angeschlossen, in dem das zu reinigende Blut eines Dialysepatienten mit einer durch eine Blutpumpe 5 vorgegebenen Flußrate fließt. Mit 6 ist eine Einrichtung bezeichnet, mittels der die Drehzahl der Blutpumpe 5 und damit der Vollblutfluß Qvb geändert werden kann. Solche Einrichtungen sind Stand der Technik, wie im übrigen der weitere Aufbau des extrakorporalen Kreislaufs I. Stand der Technik ist und daher in dem Prinzipschaltbild nach der Zeichnung nicht dargestellt ist.

Die Dialysatkammer 4 ist an einen Dialysatkreislauf II mit konventionellem Aufbau angeschlossen, von dem der Übersicht halber nur eine in die Rückführleitung II_R geschaltete Dialysatpumpe 7 mit einer zugehörigen Einrichtung 8 zum Ändern der Drehzahl dieser Pumpe und die in die Zuführleitung II_Z bzw. die Rückführleitung des Dialysatkreislaufs II geschalteten Leitfähigkeitssensoren 9 und 10 dargestellt sind. Die Leitfähigkeitssensoren messen vorzugsweise die temperaturkorrigierte Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit auf der Basis der Na-Konzentration. Anstelle der Bestimmung der Leitfähigkeit kann die Konzentrationsmessung auch über die Messung von entsprechenden optischen Eigenschaften erfolgen.

Die Vorrichtung weist ferner eine Bypassleitung 12 sowie ein Bypassventil 13 und zwei Dialysator-Abschaltventile 14, 15 auf.

Der übrige Aufbau ist bekannt, wozu beispielsweise auf die eingangs zitierte EP 0 097 366 hingewiesen wird. Die Dialysierflüssigkeit durchströmt im Dialysebetrieb die Dialysatkammer 4 mit einer durch die Drehzahl der Pumpe 7 vorgegebenen Flußrate Qd sowie einer durch die nicht dargestellte Konzentrationsmischung vorgegebenen Eingangskonzentration cdi, die mittels des stromauf angeordneten Leitfähigkeitssensors 9 erfaßt wird. Die sich bei der Dialyse einstellende Ausgangskonzentration cdo wird mittels des stromab angeordneten Leitfähigkeitssensor 10 erfaßt. Aus der Differenz cdi – cdo kann dann der Elektrolyttransfer berechnet werden. Prinzipiell kann der Leitfähigkeitssensor 9 entfallen und der Meßwert durch einen eingestellten, d. h. vorgegebenen Wert von cdi ersetzt werden. Durch Abschalten der Ventile 14, 15 kann der Dialysator 1 von dem Dialysatkreis II abgetrennt werden, wobei die Dialysierflüssigkeit durch Öffnen des Ventils 13 über die Bypassleitung 12 am Dialysator vorbeifließt.

Alle Signale für die Flüsse Qb und Qd sowie für die dialysatseitigen Konzentrationen cdi und cdo werden einer Steuer-/Auswertestufe 11 zugeführt, die vorzugsweise durch einen Mikroprozessor gebildet wird, der in der Regel ohnehin in einem Dialysegerät vorhanden ist. In dieser Auswertestufe 11 werden die Signale miteinander verknüpft, um gewünschte Parameter der Hämodialyse zu bestimmen. So kann beispielsweise in dieser Stufe 11 die Elektrolyttransferrate Qd × (cdi – cdo) errechnet und mit anderen Größen u. a. auf der Basis der Massenbilanz im Dialysator in Beziehung gesetzt werden. Diese Stufe 11 ist ferner über Steuerleitungen mit den Ventilen 13, 14, 15 verbunden.

Die Basis für die in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse ist die Bestimmung der Konzentration einer am Stoffaustausch des Dialysators 1 teilnehmenden Substanz im Blut des Dialysepatienten, die sogenannte Blutein-

DE 197 34 992 C 1

gangskonzentration cbi. Diese Bluteingangskonzentration kann der zu bestimmende Parameter selbst sein. Sie kann aber auch als Zwischenwert für den zu bestimmenden Parameter dienen.

Zur Bestimmung des Wertes cbi erzeugt ein Steuerteil in der Steuer/Auswertestufe, manuell aktiviert durch die Bedienungsperson oder programmgesteuert, zum Zeitpunkt t_A (Fig. 2) ein Schalsignal an die Ventilanordnung 13, 14, 15 derart,

- 5 daß der Dialysator 1 durch Schließen der Ventile 14, 15 vom Dialysatkreis II getrennt wird und die Bypäfleitung 12 durch Öffnen des Ventiles 13 eingeschaltet wird. Der Blutfluß im extrakorporalen Kreislauf I wird dabei nicht gehalten. Die in der Dialysatkammer 4 verbleibende Restmenge an Dialysierflüssigkeit, bei üblichen Dialysatoren eine Menge von deutlich mehr als 100 ml Dialysierflüssigkeit, wird nun eine vorgegebene Zeit dem Stoffaustausch mit dem in der Blutkammer strömenden Blut ausgesetzt, bis sich in den Konzentrationen der Flüssigkeiten in beiden Kammern ein Gleichgewicht eingestellt hat, d. h. die Restmenge an Dialysat in der Dialysatkammer die Bluteingangskonzentration cbi bzw. die Eingangsleitfähigkeit des Blutes angenommen hat. Da die Dialysatkammer des Dialysators ein vollständig abgeschlossenes Volumen bildet, findet während der Messung eine Ultrafiltration nicht statt. Wie Versuche gezeigt haben, ist bereits nach ca. 3 Minuten dieser Gleichgewichtszustand erreicht. Nach Ablauf dieser Zeit erzeugt zum Zeitpunkt t_W in Fig. 2 der vorerwähnte Steuerteil in der Stufe 11 durch eine Zeitschaltung ein weiteres Signal, welches das Bypäfventil 13 schließt und damit die Bypäfleitung 12 abschaltet sowie welches die Ventile 14, 15 öffnet und damit den Dialysator wieder an den Dialysatkreis anschaltet. Die frisch zuströmende Dialysierflüssigkeit drückt nun die Restmenge in der Dialysatkammer 4, die den Wert cbi angenommen hat, aus dieser Kammer heraus und führt sie an der Leitfähigkeitsmeßzelle 10 vorbei. Es wird dann nur noch zum richtigen Zeitpunkt t_{M1} , wenn diese Restmenge an der stromab gelegenen Leitfähigkeitsmeßzelle 10 vorbeiströmt, die Leitfähigkeit (und damit die Konzentration) gemessen und damit cbi bestimmt.
- 10 Der richtige Zeitpunkt t_{M1} wird dadurch bestimmt, daß im offenen Zustand des Dialysatkreises ohne Bypäf über die Korrelationsfunktion (bestimmt durch Entfernung der Leitfähigkeitsmeßzelle vom Dialysator und durch den Dialysatdurchfluß) die Dialysataufzeit von dem Dialysator 1 bis zum Ort der Leitfähigkeitsmeßzelle 10 ermittelt wird.
- 15 Mißt man nach Öffnen des Bypasses 12 und nach dem Entfernen der vorgegebenen Restmenge aus dem Dialysatkreis II zum Zeitpunkt t_{M2} zusätzlich stromauf und stromab die Konzentrationen cdi und cdo in der Dialysierflüssigkeit sowie den Dialysatfluß Qd, dann stehen alle Meßgrößen zur Verfügung, um in der Stufe 11 gemäß der Gleichung (3) die Dialysance D bestimmen zu können.
- 20 Unter Einbeziehung des Signals über den Vollblutfluß Qvb lassen sich weitere Parameter der Hämodialyse zumindest abschätzen.

30

Patentansprüche

1. Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse auf der Basis der Bestimmung der Konzentration einer Substanz in einem extrakorporalen Blutkreislauf, in den eine erste Kammer eines Dialysators geschaltet ist, die mittels einer semipermeablen Membran von einer zweiten, an einen Dialysierflüssigkeits-Kreis angegeschlossenen Kammer getrennt ist, wobei

- 35 – die zweite Kammer des Dialysators von dem Dialysierflüssigkeits-Kreis ohne Unterbrechung des Blutflusses für einen vorgegebenen Zeitraum abgetrennt wird, im Verlauf dessen die Dialysierflüssigkeit zumindest innerhalb bestimmter Toleranzen die Eingangskonzentration der betrachteten Substanz in dem durch den extrakorporalen Blutkreislauf strömenden Blut zumindest in einem Teilvolumen der zweiten Kammer annimmt, und
- 40 – die Konzentration der Substanz in der Dialysierflüssigkeit nach der Einstellung des Gleichgewichtszustandes als der zu bestimmende Parameter oder als Zwischenwert für den zu bestimmenden Parameter gemessen wird,

wobei

45 für diesen Zeitraum eine den Strömungsweg durch die zweite Kammer des Dialysators überbrückende Bypäfleitung in den Dialysierflüssigkeits-Kreis geschaltet wird und der Zufluß von Dialysierflüssigkeit in die zweite Kammer des Dialysators und der Abfluß von Dialysierflüssigkeit aus der zweiten Kammer des Dialysators unterbrochen wird, so daß die zweite Kammer des Dialysators nicht mehr durchströmt und Flüssigkeit aus der zweiten Kammer nicht abgezogen wird, und

50 wobei die Restmenge der Dialysierflüssigkeit in der zweiten Kammer des Dialysators nach der Einstellung des Gleichgewichtszustandes aus der zweiten Kammer ausgespült und die Konzentration der Substanz in der aus der zweiten Kammer strömenden Restmenge der Dialysierflüssigkeit dann stromab des Dialysators gemessen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß nach dem Ausspülern der Restmenge der Dialysierflüssigkeit aus der zweiten Kammer des Dialysators und der Bestimmung der Bluteingangskonzentration (cbi) als Zwischenwert zusätzlich nach der Freigabe des Strömungswegs durch die zweite Kammer des Dialysators der Dialysierflüssigkeitsfluß (Qd) und die Konzentration der Substanz in der Dialysierflüssigkeit am Ein- und Ausgang des Dialysators (cdi, cdo) gemessen werden, und aus der Gleichung

$$D = Qd \frac{(cdo - cdi)}{cbi - cdi}$$

die Dialysance D als Parameter bestimmt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der vorgegebene Zeitraum für die Gleichgewichtseinstellung im Bereich von 1–3 min. liegt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentrationsmessung durch eine Leitfähigkeitsmessung erfolgt.

5. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einem Dialysator (1), der

DE 197 34 992 C 1

eine semipermeable Membran (2) aufweist, die eine Blutkammer (3) von einer Dialysatkammer (4) trennt, von denen die Blutkammer (3) über einen extrakorporalen Kreislauf (I) an einen Dialyse-Patienten anschließbar ist, und von denen die Dialysatkammer (4) an einen Dialysierflüssigkeits-Kreis (II) mittels einer Bypäßeleitung 12 und einer zugeordneten Ventilanordnung (13, 14, 15) überbrückbar angeschlossen ist, der zumindest stromab des Dialysators (1) einen Konzentrationsmeßfühler (10) zur Messung der Konzentration in der Dialysierflüssigkeit am Ausgang des Dialysators (1) aufweist, und mit einer mit der Ventilanordnung (13, 14, 15) verbundenen Steuer/Auswerteschaltung (11), auf die zumindest das Ausgangssignal des Konzentrationsmeßfühlers (10) geschaltet ist, und die derart ausgebildet ist, daß die Steuer/Auswerteschaltung (11) zu einem Zeitpunkt für die Basis-Bestimmung der Konzentration der Substanz im Blut des Patienten ein Signal für das Einschalten der Bypäßeleitung (12) und das Abtrennen der Dialysat-Kammer (4) an die zugehörige Ventilanordnung (13, 14, 15) abgibt, so daß die zweite Kammer des Dialysators nicht durchströmt und Flüssigkeit aus der zweiten Kammer nicht abgezogen wird, und nach dem vorgegebenen Zeitraum, in dem zumindest ein Teil der in der Dialysatkammer (1) nach dem Abtrennen verbliebenen Restmenge der Dialysierflüssigkeit zumindest innerhalb bestimmter Toleranzen die Eingangskonzentration der betrachteten Substanz im Blut angenommen hat, ein Signal zum Abschalten der Bypäßeleitung (12) und Wiedereinschalten des Dialysators an die zugehörige Ventilanordnung (13, 14, 15) abgibt, und dann die nach einem zweiten Zeitraum, der von dem Durchfluß der Dialysierflüssigkeit und von der Entfernung zwischen Ausgang des Dialysators (1) und dem Ort des Konzentrationsmeßfühlers (10) bestimmt ist, das Ausgangssignal des Konzentrationsmeßfühlers (10) als Meßsignal für die Konzentration der Substanz in der Restmenge der Dialysierflüssigkeit nach der Einstellung des Gleichgewichtszustandes für die Bestimmung der Eingangskonzentration der betrachteten Substanz im Blut auswertet.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Steuer-/Auswerteschaltung (11) zusätzlich ein Signal für den Wert der Konzentration der Substanz in der Dialysierflüssigkeit stromab und stromauf des Dialysators (1) und ein Signal für den Durchfluß der Dialysierflüssigkeit aufgeschaltet ist und die Zeittaktsteuerung in der Steuer-/Auswerteschaltung (11) so bestimmt ist, daß nach dem Wiedereinschalten des Dialysierflüssigkeitskreises und nach Messung der Bluteingangskonzentration (cbi) die Signale für den Durchfluß (Qb) sowie für die Eingangs- und Ausgangskonzentrationen (cdi, cdo) in der Dialysierflüssigkeit als Meßsignale ausgewertet werden und nach der Gleichung

$$D = Qd \frac{(cdo - cdi)}{cbi - cdi}$$

die Dialysance D bestimmt wird.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Konzentrationsfühler (9, 10) Leitfähigkeitsmeßfühler oder optische Meßfühler vorgesehen sind.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

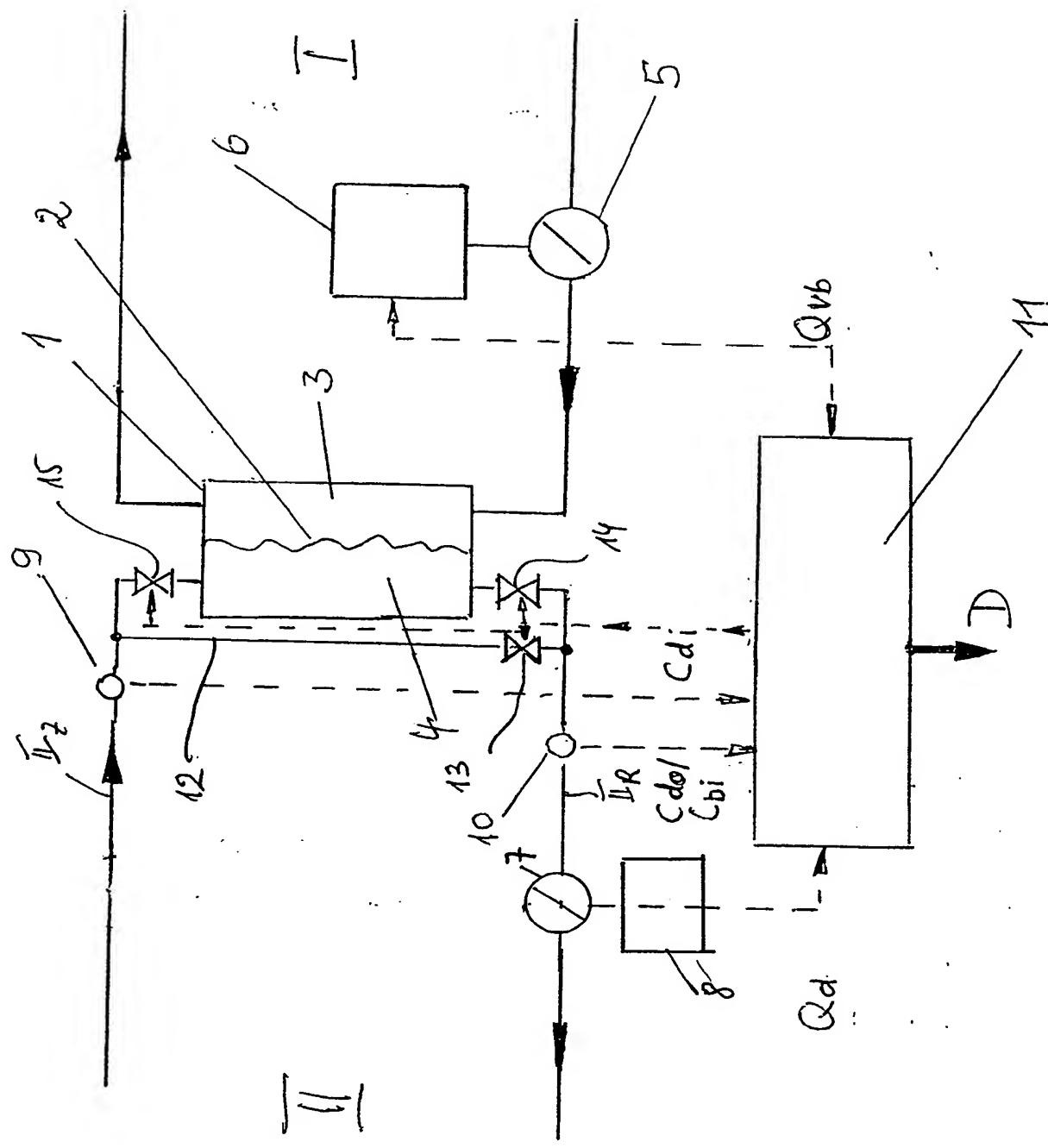


FIG. 1

FIG 2

